

## MICROCAPSULES, MANUFACTURE AND INJECTION COMPOSITION

**Publication number:** JP61043119

**Publication date:** 1986-03-01

**Inventor:** YURUGEN KURUTO ZANDOU; HAINTSU RIYUUDEIGERU ZAIDERU

**Applicant:** HOECHST AG

**Classification:**






**- international:** A61K9/56; A61K9/16; A61K9/22; A61K9/50; A61K9/52; A61K9/64; A61K38/00; A61K38/22; A61K38/28; A61K47/34; B01J13/12; A61K9/16; A61K9/22; A61K9/50; A61K9/52; A61K38/00; A61K38/22; A61K38/28; A61K47/34; B01J13/06; (IPC1-7): A61K9/50; A61K37/02; A61K37/24; A61K37/26; A61K47/00

**- european:** A61K9/16H6D4; A61K9/50H6D; B01J13/12B

**Application number:** JP19850167841 19850731

**Priority number(s):** DE19843428372 19840801

**Also published as:**

 EP0172422 (A2)  
 ES8608313 (A)  
 EP0172422 (A3)  
 DE3428372 (A1)  
 PT80890 (B)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP61043119

Abstract of corresponding document: **EP0172422**

Microcapsules for controlled release of regulatory peptides (I) contain poly-D(-)-3-hydroxybutyric acid (II) as biologically degradable carrier. Also new are injectable compsns. consisting of these microcapsules in a pharmaceutically acceptable medium.

---

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-43119

⑤Int.Cl.<sup>4</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑬公開 昭和61年(1986)3月1日  
 A 61 K 37/02 7138-4C  
 9/50 6742-4C  
 37/24 7138-4C  
 37/26 7138-4C  
 47/00 6742-4C 審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑭発明の名称 マイクロカプセルおよびそれらの製法ならびに注射組成物

⑰特 願 昭60-167841

⑱出 願 昭60(1985)7月31日

優先権主張 ⑲1984年8月1日⑳西ドイツ(DE)㉑P3428372.2

⑳発 明 者 ユルゲン・クルト・ザ ドイツ連邦共和国デー-6240ケーニヒシュタイン/タウヌ  
 ソンドウ ス。アム・ハイデブラツケン22㉒発 明 者 ハイッツ・リユーディ ドイツ連邦共和国デー-6370オーバーウルゼル。イムキル  
 ゲル・ザイデル シエンフェルト 15㉓出 願 人 ヘキスト・アクチエン ドイツ連邦共和国フランクフルト・アム・マイン(番地な  
 ゲゼルシャフト し)

㉔代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

## 明 細 書

1 発明の名称 マイクロカプセルおよびそれら  
 の製法ならびに注射組成物

## 2 特許請求の範囲

1) ポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸を生物学  
 的に分解しうる賦形剤として含有する、活性  
 成分放出の制御された調節性ペプチドのマ  
 イクロカプセル。2) プセリリンアセテートを含む特許請求  
 の範囲第1項記載のマイクロカプセル。3)a) ペプチドの水性溶液をハロゲン化脂肪族  
 $C_1 \sim C_4$ 炭化水素中のポリ-D(-)-3-ヒド  
 ロキシ酪酸中で乳化し、相分離のためシリコ  
 ン油をこの乳濁液に添加し、次いで飽和液状  
 炭化水素を添加し、そして形成されたマイク  
 ロカプセルを分離し、あるいは、

b) ペプチドの水性溶液または懸濁液をハ

ゲン化脂肪族 $C_1 \sim C_4$ 炭化水素中のポリ-D(-)  
 -3-ヒドロキシ酪酸の溶液中で乳化し、得  
 られた乳濁液を表面活性剤またはコロイドの  
 水性溶液中で乳化し、有機溶媒を蒸発させ、  
 そして形成されたマイクロカプセルを分離し、  
 あるいはc) ペプチドをハロゲン化脂肪族 $C_1 \sim C_4$ 炭  
 化水素中のポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸  
 の溶液に懸濁し、この懸濁液を表面活性剤ま  
 たはコロイドの水性溶液中で乳化し、有機溶  
 媒を蒸発させそして形成されたマイクロカプ  
 セルを分離することよりなる特許請求の範囲第1項に記載の  
 マイクロカプセルの製造方法。4) ハロゲン化脂肪族 $C_1 \sim C_4$ 炭化水素として  
 クロロホルムまたはメチレンクロライドを用  
 いる特許請求の範囲第3項記載の方法。

5) 生理学的に相容しうる媒質中に懸濁された、特許請求の範囲第1項に記載のマイクロカプセルを含有する注射組成物。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、賦形剤として生物学的に分解しうるポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸を含有する、活性成分放出の制御された調節性ペプチドのマイクロカプセル、これらのマイクロカプセルの製造方法、およびこれらのマイクロカプセルが存在する注射組成物に関する。

一般に、薬物を経口投与することは好ましいが、この投与方法は多くの場合ペプチドには不向きである。何故ならペプチドは胃腸管内で酵素的に分解され、したがって治療上有効な血中濃度が達成されることは期し得ないからである。この場合は、非経腸投与が1つの可能性である。ペプチドを用いた長期療法のための放出制御型

インプラントは文献に記載されている。文献上の詳細によれば様々な重合体、例えばシリコンエラストマーおよびエチレン/酢酸ビニル共重合体はかかるインプラント用賦形剤として使用できる。生物学的に分解しうるポリ乳酸およびポリグリコール酸およびそれらの共重合体なども使用できる。この材料のインプラントは手術により除去する必要はない。何故なら、それらインプラントは生体内で生理学的単量体の乳酸またはグリコール酸に分解するからである（欧州公開番号0058481号に相当する欧州特許出願明細書参照）。

インプラントには外科的に挿入しなければならないという欠点がある。ペプチドをマイクロカプセルに加工し次いでこれらを生理学的に相容性のある媒質に懸濁しそして注射すれば治療は一段と簡単に行うことができる。とはいえ、

マイクロカプセル化に生物学的に分解しうる賦形剤を用いることは不可欠である。何故なら、マイクロカプセルはサイズが小さいために（せいぜい約200 $\mu$ m）、注射後はほとんど除去しえないからである。

ペプチドをマイクロカプセルに加工しうることは既に文献に記載されている。例えば欧州公開番号第0052510号に相当する欧州特許出願明細書はコアセルベーション法による、LHRHおよびアナログの乳酸とグリコール酸との共重合体によるマイクロカプセル化を記載している。

乳酸およびグリコール酸の重合体およびそれらの共重合体の製造は高価である。特に、それらの性質を再現することは容易ではない。これらの重合体のもう一つの欠点は触媒残留物の可能性があることである。

今般、ポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸がペ

プチド含有マイクロカプセルの生物学的に分解しうる賦形剤として適切であることを見出した。

従つて、本発明は、ポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸が生物学的に分解しうる賦形剤として存在する活性成分放出の制御された調節性ペプチドのマイクロカプセルに関する。

以上および以下の記載において「ペプチド」という用語は調節性ペプチドおよびそれらのアナログならびにそれらの生理学的に相容性のある塩類を表わす。それらは天然、合成または半合成のいずれの起源のものであつてもよい。

ペプチド系ホルモンとも呼ばれる調節性ペプチドは生理学的に有効な内生ペプチドである。代表例としてはオキシトシン、バソプレッシン、副腎皮質刺激ホルモン、プロラクチン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、インシュリン、グルカゴン、ガストリン、セクレチンおよ

びノマトスタテンなどが挙げられる。

特に治療上重要なペプチドとしては例えば、インシュリンおよび特に LHRH アナログ例えばブセレリン (buserelin) アセテート (それらは連続投与すると脳下垂体腺をブロックすることにより性腺刺激ホルモンの分泌を著しく低下させ、従つてエストラジオールおよびテストステロンの分泌を阻害する) が挙げられる。これらの作用は胸部の癌、子宮内膜症、前立腺癌、および早発青春期 (早期破瓜) の治療に用いることができる。

本発明によれば、ペプチドは賦形剤としてのポリ-D(-)-3-ヒドロキシ酪酸 (PHB) を用いてマイクロカプセル化されるが、「賦形剤」という用語はまた盛材料を意味するものとしても理解される。PHB は微生物学的に得られる (Pharm. Ind. 45, 525 ~ 527 頁 (1983) 参

またはコロイドの水性溶液中で乳化し、有機溶媒を蒸発させ、そして形成されたマイクロカプセルを分離し、あるいは、

c) ペプチドをハロゲン化脂肪族  $C_1 \sim C_4$  炭化水素中の PHB の溶液に懸濁し、この懸濁液を表面活性剤またはコロイドの水性溶液中で乳化し、有機溶媒を蒸発させ、そして形成されたマイクロカプセルを分離する。

マイクロカプセルは逡巡により分離するのが有利である。次に、方法 a) により得られたカプセルを飽和炭化水素で洗浄するのが好ましく、そして方法 b) または c) により得られたカプセルは例えば水で洗浄する。

特に適当なハロゲン化脂肪族  $C_1 \sim C_4$  炭化水素はクロロホルムおよびメチレンクロライドである。

前記の溶液、乳濁液および/または懸濁液は

照)。これにより触媒残留物の疑いは全くなくなる。PHB は工業的に製造され、また容易に得られる。様々な分子量の重合体を入手可能である。PHB は生物学的に分解しうる。生体内において PHB は、生物学的物質である単量体の 3-ヒドロキシ酪酸に、加水分解的にまた酵素的に分解される。

マイクロカプセルの製造方法においては、

- a) ペプチドの水性溶液をハロゲン化脂肪族  $C_1 \sim C_4$  - 炭化水素中の PHB の溶液中で乳化し、シリコン油をこの乳濁液に相分離するために添加し、次いで飽和液状炭化水素を添加しそして形成されたマイクロカプセルを分離し、あるいは、
- b) ペプチドの水性溶液または懸濁液をハロゲン化脂肪族  $C_1 \sim C_4$  - 炭化水素中の PHB の溶液中で乳化し、得られた乳濁液を表面活性剤

合わせた際に攪拌される。その攪拌は一定時間続けるのが有利である。それぞれのプロセス工程は  $0^\circ \sim 50^\circ \text{C}$  の温度、好ましくは室温で行うのが有利である。

注射組成物に対しては、マイクロカプセルは  $200 \mu\text{m}$  より大きくない方が好ましい。

方法 a) において、シリコン油を添加後、PHB 殻に囲繞された小滴が乳濁液中に存在する。この比較的軟質の重合体殻は炭化水素の添加により、好ましくは、石油エーテル、ヘプタンまたはペンタンの添加により硬化される。

方法 b) は二重乳濁液による操作を伴う。まず、油中水型乳濁液を形成し次にこれを表面活性剤またはコロイドの水性溶液中に攪拌添加して (W/O)W 型乳濁液とするのである。

第一乳濁液の小滴がカプセル化媒質中に形成される。攪拌しながら、有機溶媒を徐々に蒸発

させると小滴は硬化しそしてマイクロカプセルが形成される。

方法b)においては、ペプチドの水性溶液を用いるのが好ましい。この方法は例えば次のようにして行われる。

ペプチドが水に溶解しつつある間に、PHBをメチレンクロライド、クロロホルムまたは両者の混合物に溶解する。水性溶液：有機溶液比は1：2～1：10であり、約1：5の比が好ましい。乳濁液の製造には、水性溶液を攪拌しながら有機相に注ぐ。

この第一乳濁液を表面活性剤またはコロイドの水性溶液にとる。適当な表面活性剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ナトリウムラウリルサルフェートまたはナトリウムジオクチル・スルホスクシネートなどが挙げられ、また適当なハイドロコロイドとしては例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンが挙げられる。0.5～5重量%濃度のポリビニルアルコールおよび1～4重量%濃度のゼラチンが好ましい。これらの水性溶液は第一乳濁液量の5～10倍に相当する量でマイクロカプセル化媒質として用いられる。

次に、第一乳濁液を、やはり攪拌しながら表面活性剤またはコロイド溶液に注入する。攪拌は有機溶媒、すなわち、クロロホルム、メチレンクロライドまたはそれらの混合物が蒸発してしまいうまで続ける。これは、約0℃であるか、室温であるかまたは30℃もしくは40℃のような高められた温度で行うことができる。わずかな真空を適用することにより有機溶媒を蒸発させることもできる。

穴や他の欠陥部位のない規則的形状のインタクトなマイクロカプセルとするには、有機相の

除去をあまり急速に行わないことが重要である。

有機溶媒を完全に除いた後、マイクロカプセルを放置、沈殿させ、上清媒質を傾瀉除去し、そしてマイクロカプセルを濾過により単離し、水洗しそして乾燥する。乾燥後、微小球体の自由流動性粉末が得られる。

方法c)では、ペプチドを例えば、クロロホルム、メチレンクロライドまたは両者の混合物中のPHBの溶液に懸濁する。その溶液に最高10%までの小割合のアセトンまたはアルコール例えばメタノールまたはエタノールを添加することもできる。

表面活性剤またはハイドロコロイド溶液はマイクロカプセル化媒質としても用いられる。適当な表面活性剤としては例えばポリビニルアルコール、ナトリウムラウリルサルフェート、またはナトリウムジオクチル・スルホスクシネートなどが挙げられ、また、適当なハイドロコロイドとしては例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンなどが挙げられる。0.2～5重量%濃度のポリビニルアルコールおよび1～4重量%濃度のゼラチンが好ましい。

有機相：水性相比は1：5～1：50、好ましくは1：10～1：25である。

ペプチドの懸濁液は攪拌しながら表面活性剤またはコロイド溶液に注ぐ。乳濁液が形成される。これを有機溶媒が蒸発してしまいうまで攪拌する。これは約0℃であるか、室温であるかまたは30℃もしくは40℃のような高められた温度で行うことができる。マイクロカプセル法の過程で温度を徐々に高めることもできる。更に、有機溶媒の除去は、わずかな真空の適用により促進することができる。完全なマイクロカ

トなどが挙げられ、また、適当なハイドロコロイドとしては例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンなどが挙げられる。0.2～5重量%濃度のポリビニルアルコールおよび1～4重量%濃度のゼラチンが好ましい。

プセルとするには蒸発を徐々に行うことが重要である。有機溶媒を蒸発させると乳濁液小滴が硬化し、マイクロカプセルが形成される。

有機溶媒が蒸発後、直ちにマイクロカプセルを浮別し、水洗しそして乾燥すると微小球体の自由流動性粉末が得られる。

前述の方法において、マイクロカプセルは通常様々な粒度で得られる。特別の目的に対し、粒度をある値よりも大きくあるいは小さくしたくない場合には、マイクロカプセルをふるいを通すことによつて分別できる。しかしながら、製造条件を変えることによりカプセルのサイズを変えることもできる。特に、粒度は、重合体溶液の粘度、水性相中の表面活性剤またはコロイドの量および攪拌中の回転速度により調節することができる。一般に、粒度は、重合体溶液の粘度が低い程、表面活性剤またはコロイドの

割合が高い程、また回転速度が高い程小さくなる。

更にまた、マイクロカプセルの性質はそれらのローディング (loading) ファクター、すなわち活性成分/重量体比の選択を変えることにより影響されうる。この比は1:3~1:100とすることができ、そして好ましくは1:50~1:20である。

本発明による方法によりペプチド放出を制御するための注射可能なPHBマイクロカプセルを製造することが可能となる。

本発明によるマイクロカプセルは、治療上の要件に応じて、様々な時間長にわたつてペプチドを均一に放出することができる。これらの時間は数週間から数ヶ月でありうる。

PHBは生物学的に分解しうるので、マイクロカプセルは適当な媒質に懸濁した後注射するこ

とができ、そのためインプラントに比べ投与が容易となる。

従つて本発明は、本発明のマイクロカプセルが存在する注射組成物にも関する。前記マイクロカプセルは生理学的に相容性のある媒質に懸濁されるが、その適当な例としてはポリビニルピロリドン、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはポリエチレングリコールソルビタンモノステアレートの水性1~2重量%溶液が挙げられる。水性媒質はまた生理食塩水溶液を含むこともできる。

本発明を下記実施例により更に詳述する。記載の各種製造例は、本発明の主題を限定するものではない。

#### 実施例 1

900gのPHBを100mlのクロロホルムに溶解する。100gのブセリンアセテートの水2ml

中の溶液を750rpmで攪拌しながら一度にすべてを添加した。得られた乳濁液に40mlの低粘度シリコン油(例えばシリコン油AK 10)を30分間かけて滴加した。攪拌を更に15分間続けた。次に100mlの石油エーテル(沸点範囲60°~70℃)を30分間かけて滴加した。攪拌を更に30分間続けた後マイクロカプセルを浮別し、石油エーテルで洗いそして乾燥した。

収量: 500g

粒度: 40~120μm

#### 実施例 2

50gの結晶性インシュリンを5mlの希塩酸に溶解し、そして650gのPHBを25mlのクロロホルムに溶解した。それら2溶液を合一して500rpmで攪拌することにより乳化した。

形成された乳濁液を700rpmで攪拌しながら500mlの4重量%水性ポリビニルアルコール溶

液に注いだ。攪拌を3時間続けた後、形成されたマイクロカプセルを浮別し、水洗しそして乾燥した。

収量：370g

粒度：50~250 $\mu$ m

#### 実施例 3

1900gのPHBを20mlのクロロホルムに溶解した。100gの結晶性インシュリンをその溶液中に懸濁した。その懸濁液を500rpmで攪拌しながら500mlの4重量%水性ゼラチン溶液に25℃で注いだ。その混合物を5.5時間攪拌し、そして形成されたマイクロカプセルを浮別し、温水で洗いそして乾燥した。

収量：1468g

粒度：40~150 $\mu$ m

#### 実施例 4

500gのPHBを20mlのクロロホルムに溶解

した。100gのブセレリンアセテートをその溶液に懸濁した。その懸濁液を、800rpmで攪拌しながら30℃で500mlの4重量%水性ゼラチン溶液に注いだ。その混合物を800rpmで更に2分間攪拌し、次いで400rpmで4.5時間攪拌した。形成されたマイクロカプセルを浮別し、温水で洗いそして乾燥した。

収量：413g

粒度：20~150 $\mu$ m

特許出願人 ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト

代理人 弁理士 高 木 千



外2名